



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Unidad de Posgrado

Interacciones medicamentosas de relevancia clínica en el Servicio de Medicina del Hospital Regional de Ayacucho de febrero a julio 2019

Trabajo académico

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en
Farmacia Clínica

AUTOR

Yari Nurian SAYAS ZEVALLOS

ASESOR

Dr. José Roger JUÁREZ EYZAGUIRRE

Lima, Perú

2019



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Sayas Y. Interacciones medicamentosas de relevancia clínica en el Servicio de Medicina del Hospital Regional de Ayacucho de febrero a julio 2019 [Trabajo académico]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2019.

HOJA DE METADATOS COMPLEMENTARIOS

1. **CÓDIGO ORCID DEL SESOR:** 0000-0002-1898-7590
2. **DNI O CÉDULA DEL AUTOR:** 41946133
3. **UBICACIÓN GEOGRÁFICA DONDE SE DESARROLLA LA INVESTIGACIÓN.DEBE INCLUIR LOCALIDADES Y COORDENADAS GEOGRÁFICAS (latitud y coordenadas).**
 - **Ciudad de Ayacucho**
 - **Ubicada en el extremo Noroccidental del departamento homónimo y al sur de la sierra central**
 - **LONGITUD: 13° 9' 37"S**
 - **LATITUD: 74° 13' 33"O**
4. **AÑO O RANGO DE AÑOS QUE LA INVESTIGACIÓN ABARCÓ (mes y año; comienzo y término)**
 - **RANGO DE AÑOS: abril del 2015 a diciembre del 2017**



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado



ACTA DE TRABAJO ACADÉMICO DE TITULACIÓN PARA OPTAR
AL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN FARMACIA CLÍNICA

Siendo las **08:00 hrs. del 22 de octubre de 2019** se reunieron en el auditorio de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado de tesis, presidido por el Dr. José Roger Juárez Eyzaguirre e integrado por los siguientes miembros: Dr. Luis Miguel Visitación Félix Veliz, Dra. Norma Julia Ramos Cevallos y Dr. Edgar Robert Tapia Manrique; para la sustentación oral y pública del trabajo Académico de Titulación intitulada: **"INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE RELEVANCIA CLÍNICA EN EL SERVICIO DE MEDICINA DEL HOSPITAL REGIONAL DE AYACUCHO DE FEBRERO A JULIO 2019"**, presentado por el Q.F YARI NURIAN SAYAS ZEVALLOS.

Acto seguido se procedió a la exposición del trabajo Académico de Titulación, con el fin de optar el Título de **Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Clínica**. Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por la graduando.

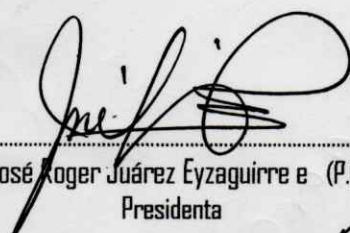
A continuación el Jurado de tesis procedió a la calificación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

Muy Bueno (17)


Luego, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue a la Q.F. YARI NURIAN SAYAS ZEVALLOS, el Título de Segunda Especialidad Profesional en **Farmacia Clínica**.

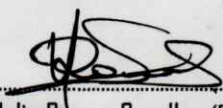
Siendo las **08.40** hrs. se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las **08.50** hrs. del 22 de octubre de 2019.


Dr. José Roger Juárez Eyzaguirre e (P.P. T.C.)
Presidenta


Dr. Luis Miguel Visitación Félix Veliz (P.P. T.C.)
Miembro


Dr. Edgar Robert Tapia Manrique (P. Aux. T.C.)
Miembro


Dra. Norma Julia Ramos Cevallos (P.Asoc. D.E.)
Miembro

Observaciones:

Índice

RESUMEN.....	i
ABSTRACT	ii
CAPITULO I. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Objetivo general.....	1
1.2 Objetivos específicos	1
CAPITULO II. MARCO TEÓRICO	2
2.1 Antecedentes	2
2.2 Aspectos teóricos	5
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA	9
3.1 Tipo y diseño de investigación.....	9
3.2 Unidad de análisis	9
3.3 Población de estudio	9
3.4 Criterios de selección	9
3.4.1 Criterios de inclusión	9
3.4.2 Criterios de exclusión.....	9
3.5 Técnica de recolección de dato	9
3.6 Evaluación de datos obtenidos	9
3.7 Análisis e interpretación de la información.....	10
CAPÍTULO IV. RESULTADOS	11
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN.....	16
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES	18
CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19

RESUMEN

El presente trabajo se desarrolló con la finalidad de identificar las interacciones medicamentosas de relevancia clínica, clasificándolas de acuerdo a su aparición, gravedad y documentación; así como identificar los fármacos que presentan mayor número de interacciones medicamentosas en el servicio de medicina del Hospital Regional Ayacucho de febrero a julio 2019. Para esto se revisaron las prescripciones médicas que cumplen con los criterios de inclusión. Se evaluaron por el método bibliográfico Micromedex; encontrándose que, del total de recetas atendidas en el periodo, 69 contenían polifarmacia, a las cuales 29 (42,02%) presentaron interacción medicamentosa. Esto hizo un total 86 interacciones debido a que algunas recetas presentaban hasta cinco medicamentos; 30 (34,9%). De acuerdo a la aparición fue lento en 43% de severidad moderada 51,2%; interacciones documentadas 60,5%. La asociación más frecuente que presentó interacción fue prazicuantel-carbamazepina (8,1%) y omeprazol-fenitoina (4,7%). Se concluye que en el Hospital Regional Ayacucho se presentan interacciones medicamentosas con relevancia clínica como es el caso de prazicuantel-carbamazepina.

Palabras clave: relevancia clínica, interacciones medicamentosas.

ABSTRACT

The present work was developed with the purpose of identifying the drug interactions of clinical relevance, classifying them according to their appearance, severity and documentation; as well as identifying the drugs that present the highest number of drug interactions in the medicine department of the Ayacucho Regional Hospital from February to July 2019. For this purpose, the medical prescriptions that meet the inclusion criteria were reviewed. They were evaluated by the Micromedex bibliographic method; finding that, of the total prescriptions served in the period, 69 contained polypharmacy, to which 29 (42.02%) presented drug interaction. This made a total of 86 interactions because some prescriptions presented up to five medications; 30 (34.9%). According to the appearance, it was slow in 43% of moderate severity 51.2%; documented interactions 60.5%. The most frequent association that presented interaction was praziquantel-carbamazepine (8.1%) and omeprazole-phenytoin (4.7%). It is concluded that in the Regional Hospital Ayacucho there are drug interactions with clinical relevance such as praziquantel-carbamazepine.

keyword: clinical relevance, drug interactions

CAPITULO I. INTRODUCCIÓN

Interacción medicamentosa es la administración asociada de un fármaco con otro fármaco, alimento o agente químico las cuales pueden tener consecuencias clínicas relevantes, destacando que la polifarmacia y pacientes pluripatológicos son características frecuentes que facilitan la aparición de interacciones cuyo resultado puede ser una reacción adversa o la pérdida de efecto terapéutico, como ocurre con profármacos como losartán, codeína o tramadol. Si éstos se administran conjuntamente con inhibidores enzimáticos, no se forman los correspondientes metabolitos activos y, por tanto, no hay efecto farmacológico. Es importante recordar que las interacciones dependen de las características de cada fármaco y del paciente como falla renal, falla hepática, lo que permite clasificarse en interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas ⁽¹⁾.

El problema de las interacciones medicamentosas es muy pertinente detectarlas en los pacientes del servicio de medicina del Hospital Regional Ayacucho, ya que, por sus condiciones fisiológicas de base, diversidad de patologías y comorbilidades, aquellos son más susceptibles de experimentar interacciones medicamentosas, pudiendo ser un problema tan serio como la enfermedad que condicionó su ingreso al servicio de hospitalización. En este estudio pacientes ancianos y jóvenes con enfermedades neurológicas, con predominio de sexo masculino, fueron los más representativos; sin embargo, a pesar de la importancia del tema no hay reportes de interacciones medicamentosas en el Hospital Regional de Ayacucho por tal motivo su detección oportuna es de vital importancia.

1.1 Objetivo general

Identificar las interacciones medicamentosas de relevancia clínica en el servicio de medicina del Hospital Regional Ayacucho

1.2 Objetivos específicos

- (1) Clasificar las interacciones medicamentosas de acuerdo a su aparición, gravedad y documentación.
- (2) Identificar los fármacos que presentan un mayor número de interacciones medicamentosas.

CAPITULO II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Gallo P, et al, 2019, realizaron un estudio en el que evaluaron la prevalencia de interacciones potenciales observadas en pacientes al momento del ingreso, durante su hospitalización y al momento del alta, donde estuvieron expuestos al menos a dos medicamentos que interactúan con CYP3A4 y P-gp, en individuos de 65 años a más; hospitalizados entre 2010 y 2016. Se informaron las combinaciones más comunes de fármacos que interaccionaron, factores sociodemográficos y clínicos asociados con las interacciones. La prevalencia de algunas interacciones fue principalmente aquellas que involucraban drogas cardiovasculares que disminuyeron al momento del alta; mientras que en las drogas neuropsiquiátricas aumentó. El factor más fuerte asociado con las interacciones fue la polifarmacia ⁽²⁾.

Khan MZ, *et al*, 2019, realizaron un estudio que tuvo como objetivo identificar los tipos, la gravedad y la documentación, grado de interacciones con otros medicamentos e identificar las interacciones en pacientes hospitalizados cardíacos. Se incluyeron todos los pacientes que ingresaron por más de 24 h en un servicio de cardiología de un hospital general de los Emiratos Árabes Unidos y que fueron recetados con medicamentos para el corazón. La aparición de cualquier interacción entre los medicamentos cardíacos y otros medicamentos recetados se identificó mediante la base de datos Micromedex, se clasificó y documentó en función de la gravedad y la interacción documentada. Se identificaron en total 842 interacciones en 155 pacientes. La aparición de interacciones fue de 87,74 y 41,33, 56,65% fueron de gravedad mayor a moderada, respectivamente; mientras que 12,32% tuvieron resultados excelentes y 36,81% fueron de buena calidad de documentación. La mayoría de las interacciones se encontraban entre aspirina y bisoprolol ⁽³⁾.

Veloso R CSG, *et al*, 2019, realizaron un estudio cuyo objetivo fue determinar la frecuencia de interacciones medicamentosas en ancianos hospitalizados, en un hospital universitario. También se identificaron reacciones adversas a medicamentos (RAM), relacionadas con manifestaciones clínicas de interacciones. En total, 237 adultos mayores fueron incluidos en el estudio. La prevalencia de interacciones y

RAM relacionadas con interacciones fue de 87,8 y 6,8%, respectivamente. El estudio mostró una alta prevalencia de interacciones en el fármaco, pero menor prevalencia de RAM ⁽⁴⁾.

Perlman A, *et al* 2019, en su estudio, evaluaron el manejo de pacientes hospitalizados con anticoagulantes orales, con y sin inductores enzimáticos, y se documentaron las estrategias de manejo que abordan la interacción potencial, incluido el uso del monitoreo de concentración de anticoagulantes. Durante el período se evaluaron 1596 pacientes; la mayoría recibieron apixaban 1227 (77%), seguido de rivaroxaban 240 (15%) y dabigatrán 129 (8%). Veintidós pacientes (1,4%) tenían inductores enzimáticos concomitantes. Las estrategias de manejo incluyeron suspender el anticoagulante o inductor enzimático (41%) y el aumento de la dosis de anticoagulantes (14%). Durante el manejo de estas interacciones, las concentraciones de anticoagulantes, estuvieron por debajo de la concentración esperada ⁽⁵⁾.

Kuscu F, *et al*, 2018 realizaron un estudio cuyo objetivo fue investigar la frecuencia y potenciales interacciones con medicamentos asociados a antimicrobianos, en pacientes hospitalizados; se realizó el mismo día en cinco hospitales diferentes en Turquía. Incluyeron pacientes de 18 años a más que recibieron al menos un medicamento antimicrobiano. Se usó el sistema Micromedex® para controlar y describir las interacciones, que se clasificaron como: mayores, moderados y menores. Quinolonas, triazoles, metronidazol, linezolid y claritromicina fueron responsables de 141 (92,1%) de 153 interacciones. Debido al riesgo de interacciones farmacológicas, los médicos deben ser más cuidadosos cuando prescriben antimicrobianos, particularmente cuando prescriben quinolonas, linezolid, azoles, metronidazol y macrólidos ⁽⁶⁾.

Talebi MM, *et al* 2018, evaluaron historias clínicas de 270 pacientes hospitalizados en medicina interna, salas de enfermedades cardiovasculares e infecciosas. Las interacciones fueron revisadas por la base de datos LexiComp®. A cada interacción se le asignó una clasificación de riesgo de A, B, C, D o X. Las interacciones farmacológicas se observaron en 65,2% (176/270) de los casos. La clasificación de riesgo fue: C, D y X en 54,2, 32,4 y 13,4% de los casos, respectivamente. Los agentes cardiovasculares constituyeron la mayor proporción de interacciones (25%),

seguido de antibióticos (18%) y agentes inmunosupresores (6%). En 59,6% de los casos, los médicos no tomaron medidas correctivas ⁽⁷⁾.

Mousavi S, *et al*, 2017, realizaron un estudio con el objetivo de identificar la frecuencia y niveles de interacciones potenciales en las salas de medicina interna de un hospital universitario Iraní. Revisaron las historias de 448 pacientes hospitalizados, de noviembre 2014 a mayo 2015. Se utilizó el sistema Lexicomp y Micromedex para la detección de posibles interacciones, los cuales fueron categorizadas por nivel de severidad. Se detectaron interacciones en 386 pacientes, los más comunes son de tipo C (78,6%), moderados (60,9%), y de inicio tardío (56,5%) ⁽⁸⁾.

Loj P, *et al* 2017, en su investigación el objetivo fue investigar la cantidad y calidad de posibles interacciones entre medicamentos y posibles efectos secundarios, en unidades de cuidados intensivos, en un período de 12 meses. El estudio cubrió datos sobre el tratamiento farmacológico de 43 pacientes, hospitalizados entre enero 2015 y febrero 2016. Se identificaron y calificaron las interacciones farmacocinéticas, sólo graves y clínicamente importantes. El número total de graves y clínicamente importantes fue 253 de los cuales 227 fueron analizadas en detalle. No se identificaron efectos secundarios posibles de la interacción fármaco-fármaco ⁽⁹⁾.

Amariles P, *et al*, 2007, en su trabajo pretendieron organizar la información y dieron a conocer una propuesta para establecer y evaluar la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas. Presentaron el tipo y mecanismo de las interacciones medicamentosas especialmente asociadas al aclaramiento sistémico y biodisponibilidad proponiendo los pasos a desarrollar para establecer la relevancia clínica y su clasificación basada en la gravedad y probabilidad de aparición o evidencia ⁽¹⁰⁾.

Ramez Ch, 2015, en su trabajo estudiaron 104 clínicas historias clínicas la prevalencia de interacciones medicamentosas fue de 85,6% predominando en el grupo de mayor a 70 años de edad con más de 6 interacciones en un mismo paciente, predominando la interacción de tipo farmacodinámica seguida de la farmacocinética, 62% fueron interacciones significativas ⁽¹¹⁾.

Gomez D, *et al*, 2018, en su trabajo tuvieron como objetivo diseñar un formulario de guía para revisión de tratamientos en pacientes polimedicados y detectar interacciones medicamentosas encontrando 399 interacciones de relevancia clínica de 1897 pacientes polimedicados ⁽¹²⁾.

Ceballos M, *et al*, 2017, en su trabajo identificaron 12 interacciones medicamentosas asociadas a enfermedad renal, las combinaciones asociadas a enfermedad renal fueron: inhibidores de proteasa, macrólidos y quinolonas los cuales pueden generar enfermedad renal cuando se utilizan simultáneamente con otros medicamentos en especial con estatinas, bloqueadores de canales de calcio, warfarina, metformina ⁽¹³⁾.

2.2 Aspectos teóricos

2.2.1 Interacción farmacológica: es la modificación cuantitativa o cualitativa del efecto de un fármaco causada por la administración simultánea o sucesiva de otro. La interacción puede tener consecuencias favorables o desfavorables para el paciente siendo estas las más importantes desde el punto de vista clínico ⁽¹⁾.

También una interacción medicamentosa es una modificación cuantificable en la duración y magnitud del efecto de un medicamento, asociado a la administración previa o simultánea de otra sustancia: medicamento, alimentos, fitoterapéuticos ⁽¹⁴⁾,

2.2.2 Clasificación de las interacciones farmacológicas

(1) Interacciones farmacéuticas o incompatibilidades

Es la mezcla de dos o más sustancias cuyo resultado puede ser física o química. La incompatibilidad física ocasiona un cambio en la turbidez, coloración o provoca la precipitación al mezclar los componentes; la incompatibilidad química, pérdida de actividad por degradación o inactivación ⁽¹⁵⁾.

(2) Interacciones farmacodinámicas: este tipo de interacción se da cuando dos sustancias tienen el mismo mecanismo de acción, por tanto, resultan fenómenos de adición o de sinergia, traducéndose con incremento o disminución del efecto terapéutico o fenómenos de antagonismo, que disminuyen o contrarrestan el efecto terapéutico. Dichas Interacciones

pueden causar un cambio en la respuesta del órgano efector, originando fenómenos de sinergia, antagonismo o potenciación, la interacción puede darse a nivel del receptor o de los procesos moleculares subyacentes a la activación de los receptores, o a nivel de los sistemas fisiológicos distantes que se contrarrestan o contraponen entre sí ^(15,1).

- (3) **Interacciones farmacocinéticas:** es cuando ocurren modificaciones producidas sobre los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) del fármaco cuyo efecto es modificado. Los procesos frecuentes de la producción de interacciones farmacocinéticas, por ejemplo la influencia del pH digestivo en la absorción, la unión a proteínas plasmáticas en la distribución, la inhibición o la inducción de las enzimas hepáticas en la biotransformación, la influencia del pH de la orina en la excreción son bastante comprendidas. Debido a los avances de la genética humana en especial la biotransformación de los fármacos a través del citocromo P450 y las técnicas de la biología molecular se desarrollaron nuevos conocimientos que explican los mecanismos de producción de las interacciones y a comprender cómo se producen algunas, como la existente entre verapamilo y digoxina, de consecuencias bien conocidas, pero cuyo mecanismo se ignoraba hasta hace pocos años, la mayor parte de las interacciones farmacocinéticas se da por sustancias que tienen la misma ruta metabólica o elevado metabolismo de primer paso ⁽¹⁾.

Las interacciones más importantes cambian la cinética de sistemas enzimáticos que metabolizan los medicamentos por el citocromo p450, las glucuronil transferasas y las epóxido hidrolasas ⁽¹⁶⁾.

2.2.3 Polifarmacia y sus consecuencias

El incremento de los problemas relacionados a los medicamentos dentro de la terapia de los pacientes es debido a la polifarmacia, definida como el uso de múltiples medicamentos para un mismo paciente, aunque el número de medicamentos no es determinante y la cantidad aun no es definido exactamente;

se puede decir que cinco o más medicamentos prescritos en un mismo momento incluyendo productos lácteos, alimentos o suplementos herbales ⁽¹⁷⁾.

La polifarmacia, es uno de los factores que contribuyen a los problemas de salud en todos los pacientes más aun en pacientes longevos por el mismo hecho de que el sistema fisiológico está alterado por tanto influye en la farmacodinamia y farmacocinética. Si bien es cierto el consumo mayor a cinco medicamentos es una polifarmacia pero se debe tener en cuenta como medida preventiva desde cuatro pues ya puede presentar algún tipo de riesgo para el paciente ^(17,18).

Las consecuencias de la polifarmacia sobre todo en adultos mayores se reportan como primer lugar las reacciones adversas, las cascadas de prescripción, la no adherencia al tratamiento e interacciones medicamentosas. Es así que las reacciones adversas más frecuentes son hipoglicemia, hipercoagulación, hipotensión arterial y falla renal, este tipo de problemas relacionados al medicamento pueden ser la causa de reingreso o mayor tiempo de estancia hospitalaria en algunos casos reportando la muerte. Lamentablemente, el tema de capacitación por parte del personal de salud es una problemática al momento de reportar las reacciones adversas. Las cascadas de prescripción se producen al introducir un medicamento nuevo al petitorio de medicamentos. Esta nueva prescripción, de nuevos medicamentos y no la corrección de los anteriores, incrementa el riesgo de presentar nuevos efectos adversos; muchas veces no se reportan las reacciones adversas pasando inadvertidas o de poco interés para el personal de salud lo cual se va agravando y generando un problema de salud y generando más riesgo ⁽¹⁸⁾.

2.2.4 Relevancia clínica de la interacción farmacológica

Durante la práctica clínica en el momento de tratar un problema de salud, se administran al paciente un medicamento o se le aplica una estrategia farmacoterapéutica con el fin de obtener un resultado clínico deseado. Dicho resultado puede verse afectado, entre otros motivos, por interacciones medicamentosas, que pueden ser la causa de la aparición de problemas relacionados con ineffectividad o inseguridad del medicamento, considerados resultados clínicos negativos de la farmacoterapia. Por tanto, la identificación,

prevención y tratamiento de las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes se consideran aspectos de trascendencia en la consecución de los objetivos terapéuticos de la farmacoterapia ⁽¹⁵⁾.

Para la relevancia de las interacciones se ha utilizado la Clasificación de Hansten y Horn, que las divide en cinco clases: 1) debe evitarse la asociación; 2) combinación permitida sólo en circunstancias especiales; 3) combinaciones permitidas bajo estrecha vigilancia y ajuste de dosis; 4) potencial de riesgo pequeño y sin significación clínica, e 5) interacción sólo de carácter teórico en estudios farmacológicos ⁽¹⁸⁾.

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

3.1 Tipo y diseño de investigación

El trabajo es un estudio descriptivo, observacional de tipo transversal

3.2 Unidad de análisis

Prescripciones médicas del servicio de Medicina del Hospital Regional de Ayacucho

3.3 Población de estudio

Está conformada por las prescripciones médicas del servicio de Medicina del Hospital Regional de Ayacucho, dispensadas en farmacia de febrero a junio 2019.

3.4 Criterios de selección

3.4.1 Criterios de inclusión

- Prescripciones médicas que incluyan dos o más medicamentos

3.4.2 Criterios de exclusión

- Prescripciones médicas ilegibles e incompletas
- Medicamentos oftálmicos, tópicos e inhalatorios

3.5 Técnica de recolección de dato

Los datos se recopilaron en un diseño retrospectivo a partir de las hojas de prescripción médica de los pacientes en el servicio de medicina del Hospital Regional Ayacucho

La identificación de interacciones medicamentosas de significancia clínica, fue realizado de acuerdo a la gravedad, aparición, y documentación

3.6 Evaluación de datos obtenidos

Para la evaluación de las interacciones medicamentosas se utilizó la base de datos Micromedex para luego tipificarlas y determinar su relevancia clínica

- (1) Tipificación: de acuerdo a la clasificación de las interacciones se procedió a tipificarlas en interacciones farmacocinéticas, farmacodinámicas y desconocido
- (2) Relevancia clínica: se tuvieron los siguientes criterios; inicio de aparición, severidad y documentación
 - El inicio de aparición se divide en (a) Rápido; se hace evidente en las primeras 24 horas tras la administración (b) Lento; podría ser de días a semanas

- Severidad pueden ser: (a) Mayores; los efectos pueden producir un daño permanente (b) Moderados; producen un deterioro en la asociación clínica del paciente requiere asociar tratamiento (c) Menores; los efectos son leves pueden pasar inadvertidos no requieren tratamiento adicional
- Documentación se divide en: (a) Establecida; la alteración fue demostrado en estudios controlados aleatorizados debe evitarse la asociación (b) Probable; la documentación sugiere plenamente que existe interacción pero falta estudios bien controlados; permitida la combinación solo por circunstancias especiales (c) Posible; la documentación es escasa pero las consideraciones farmacológicas han llevado a sospechar la existencia de interacción la combinación es permitida bajo estrecha vigilancia y ajuste de dosis (d) Sospechoso; potencial de riesgo bajo y sin significancia clínica (e) Improbable; No hay evidencias, dudoso

Se utilizó la siguiente tabla como referencia ⁽¹⁹⁾

Relevancia clínica	Inicio de aparición	Severidad	Documentación
1	Rápido	Mayor	Establecida
2	Lento	Moderada	Probable
3	Rápido	Menor	Sospechosa
4	Lento	Menor	Posible
5	Lento	Moderada	Improbable

3.7 Análisis e interpretación de la información

En el estudio se digitalizó la matriz de datos en hoja de Cálculo Excel y el proceso de análisis estadístico se realizó en el programa SPSS versión 18. Los resultados obtenidos se presentan en tablas de frecuencia, tablas de contingencia y figuras gráficas. La correlación se determinó por ($p < 0,05$) con un grado de confianza del 95%. Se escogió el tipo de análisis estadístico de acuerdo a los datos obtenidos del estudio. Esto fue: tablas y figuras de frecuencia.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

Se analizaron 386 recetas atendidas en farmacia al servicio de medicina de febrero a julio 2019, a las cuales se les aplicó los criterios de inclusión encontrándose que 69 los cumplían y sobre esta base se hizo la búsqueda de interacciones medicamentosas

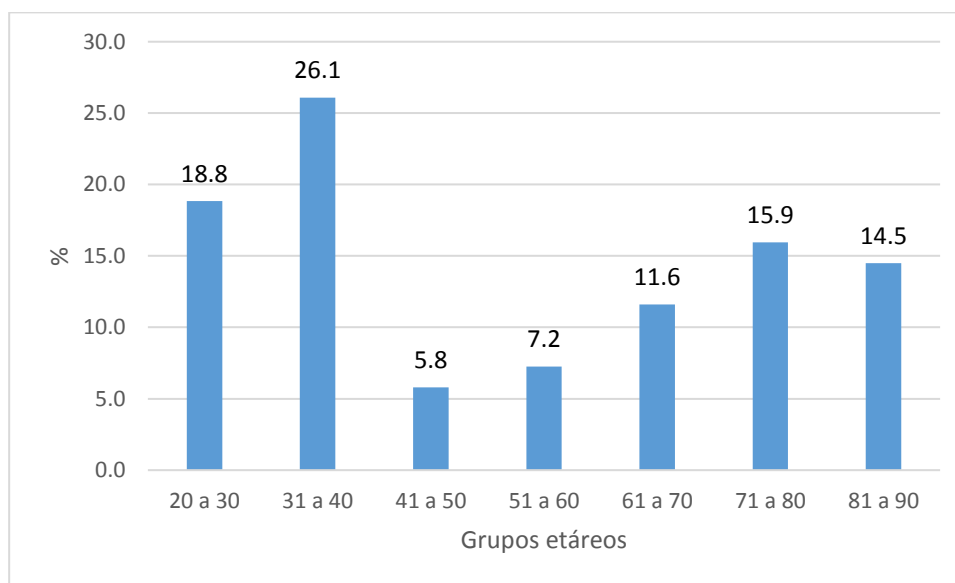


Figura 1. Distribución de los pacientes del servicio de medicina del Hospital Regional Ayacucho por grupos etáreos

En la figura se aprecia que el mayor porcentaje de pacientes corresponden a la edad 31 a 40 años (26,10%) seguido de 20 a 30 (18.8%)

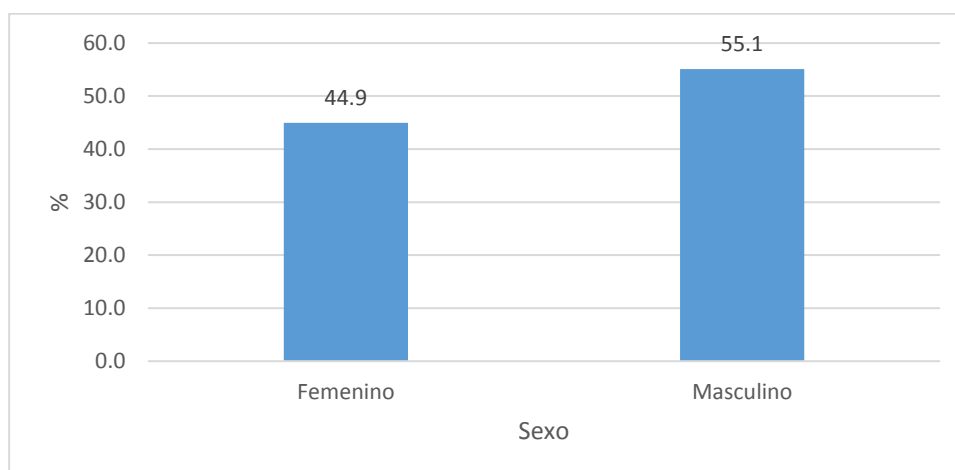


Figura 2. Distribución de los pacientes según sexo

En la figura se aprecia que el mayor porcentaje de pacientes corresponden al sexo masculino con 55,1% y sexo femenino con 44,9%

Tabla 1. Diagnósticos más comunes de los pacientes de medicina del Hospital Regional Ayacucho

Diagnostico	Frecuencia	Porcentaje
Hemorragia Digestiva alta	10	14,5
Neurocisticercosis	7	10,1
Insuficiencia cardiaca congestiva	7	10,1
Enfermedad cardiovascular isquémica	5	7,2
Diabetes Mellitus tipo 2	4	5,8
Neumonía intrahospitalaria	4	5,8
Hipertension	3	4,3
Sepsis pp abdominal	3	4,3
Tbc pulmonar	3	4,3
Enfermedad renal crónica	2	2,8
Falla cardiaca	2	2,8
Lupus eritematoso	2	2,9
Mec bacteriana vs viral	2	2,8
Neumonía adquirida en la comunidad	2	2,9
Pancreatitis aguda	2	2,9
Politraumatizado	2	2,8
Sepsis pp partes blandas	2	2,8
Sepsis pp respiratorio	2	2,8
Shock séptico	2	2,9
Enfermedad pulmonar obstructiva	1	1,4
Intoxicación medicamentosa	1	1,4
Sepsis pp pulmonar	1	1,4
Total	69	100,0

El diagnostico de mayor frecuencia fue hemorragia digestiva alta (14,5%) seguido de neurocisticercosis (10,1%)

Tabla 2. Número de recetas según Interacciones de medicamentos

Número Prescripciones	Con interacción	Porcentaje	Sin interacciones	Porcentaje	Interacciones por prescripción
69	29	42,02%	40	57,97%	86

Se tuvo para la siguiente tabla un total de 69 prescripciones de las cuales resultaron con interacción 29 lo que hace 42,02%; sin interacción 40 prescripciones con 57,97%; asimismo el total de interacciones por prescripción fue de 86.

Tabla 3. Interacciones según significancia clínica

Relevancia clínica	Frecuencia	Porcentaje
1	22	25,5
2	30	34,9
3	3	3,5
4	27	31,5
5	4	4,6
Total	86	100,0

Los valores de relevancia clínica están interpretados de acuerdo a los valores de 1 a 5 observándose asociación de 86 casos que equivalen 100% de las interacciones reportadas. En la relevancia clínica los valores más altos de relevancia es 4, con 27 casos equivalente a 31.5% y de relevancia clínica 2 con 30 casos con 34,9%

Tabla 4. Interacciones medicamentosas según tiempo de aparición

Aparición	Frecuencia	Porcentaje
Lento	37	43,0
Rápido	14	16,3
Inespecífico	35	40,7
Total	86	100,0

Dentro del parámetro de reporte de aparición de las 86 interacciones reportadas se puede evidenciar que en la categoría de aparición se tiene en el indicador de lento 37 casos que hacen 43%, seguido de inespecífico con 35 casos que hacen 40.7% y en menor cantidad como rápido 14 casos que hacen 16,3%.

Tabla 5. Interacciones medicamentosas según severidad

Severidad	Frecuencia	Porcentaje
Menor	2	2,3
Moderado	44	51,2
Mayor	40	46,5
Total	86	100,0

En la siguiente tabla respecto al parámetro severidad, se aprecia que, del total de las 86 interacciones, 44 que hacen 51,2% indican severidad moderada, seguido de 40 que hacen 46,5% que indican severidad mayor y 2 que representan 2,3% de severidad menor.

Tabla 6. Interacciones medicamentosas según calificación documentada

Documentación	Frecuencia	Porcentaje
Posible	52	60,5
Sospechosa	3	3,5
Establecida	31	36,0
Total	86	100

En la tabla se aprecia que, del total de las interacciones (86), 52 (60,5%) documentada como posible; 31(36,0%) documentada como establecida y 3(3,5%) documentada como sospechosa.

Tabla 7. Tipología de las interacciones medicamentosas

Tipo de interacción	Frecuencia	Porcentaje
Farmacodinámica	34	39,5
Farmacocinética	48	55,8
Desconocido	4	4,7
Total	86	100

En la tabla se aprecia que, de 86 interacciones, 48 (55,8%) son de tipo farmacocinética, seguido de 34 (39,5%) de tipo farmacodinámica.

Tabla 8. Relevancia clínica según tipo de interacción

Relevancia clínica	Tipo de interacción					
	Farmacodinamica		Farmacocinética		Desconocido	
	N	%	n	%	N	%
1	0	0,0	22	25,6	0	0,0
2	20	23,3	9	10,5	1	1,2
3	2	2,3	0	0,0	1	1,1
4	8	9,3	19	22,1	0	0,0
5	0	0,0	2	2,3	2	2,3
Total	30	34,9	52	60,5	4	4,6

En la tabla se aprecia que del total de interacciones 23,3% presentaron tipo farmacodinámica y corresponde a un nivel de significancia 2; 25,6% presentaron tipo farmacocinética con nivel de significancia 1.

Tabla 9. Interacciones medicamentosas según significancia clínica más frecuentes

Medicamneto	Significancia clínica										Total	
	1,00		2,00		3,00		4,00		5,00			
	N	%	N	%	n	%	n	%	N	%	n	%
albendazol - carbamazepina	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2	0	0,0	1	1,2
albendazol - dexametasona	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2	1	1,2
amiodarona - ciprofloxacino	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2	0	0,0	1	1,2
amiodarona – fenitoina	0	0,0	1	1,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2
amiodarona – levofloxacina	0	0,0	0	0,0	1	1,2	0	0,0	0	0,0	1	1,2
amiodarona – warfarina	1	1,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2
amitriptilina – ketoprofeno	0	0,0	1	1,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2
amitriptilina – metronidazol	0	0,0	2	2,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	2,3
amitriptilina – tramadol	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2	0	0,0	1	1,2
atorvastatina - midazolam	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2	1	1,2
carbamazepina – ranitidina	0	0,0	3	3,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	3,5
ciprofloxacino – fenitoina	0	0,0	2	2,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	2,3
ciprofloxacino – fentanilo	2	2,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	2,3
ciprofloxacino – hidrocortisona	0	0,0	4	4,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	4,7
ciprofloxacino – midazolam	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	3,5	0	0,0	3	3,5
clopidrogel- acido acetil salicílico	0	0,0	1	1,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2
clopidrogel- omeprazol	1	1,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2
enalapril – AAS	0	0,0	1	1,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2
enalapril - acido salicílico	0	0,0	1	1,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2
enalapril – furosemida	0	0,0	4	4,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	4,7
enalapril – hidroclorotiazida	0	0,0	2	2,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	2,3
enalapril – ibuprofeno	0	0,0	1	1,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2
enoxaparina – warfarina	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	3,5	0	0,0	3	3,5
enoxaparina –ketoprofeno	0	0,0	1	1,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2
fenitoina – dexametasona	1	1,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2
fenitoina – risperidona	0	0,0	1	1,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2
fentanilo – fenitoina	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2	1	1,2
fentanilo – midazolam	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	2,3	0	0,0	2	2,3
furosemida - hidrocortisona	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2	0	0,0	1	1,2
furosemida – propranolol	0	0,0	0	0,0	1	1,2	0	0,0	0	0,0	1	1,2
furosemida – sucralfato	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2	0	0,0	1	1,2
hidroclorotiazida – AAS	0	0,0	1	1,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2
hidroclorotiazida - ibuprofeno	0	0,0	1	1,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2
hidrocotisona – fenitoina	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	2,3	0	0,0	2	2,3
ibuprofeno – AAS	0	0,0	1	1,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2
ketoprofeno - dexametasona	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2	0	0,0	1	1,2
levofloxacina - acido salicilico	0	0,0	0	0,0	1	1,2	0	0,0	0	0,0	1	1,2
losartan – claritromicina	0	0,0	1	1,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2
midazolam – fenitoina	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2	1	1,2
midazolam – omeprazol	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	3,5	0	0,0	3	3,5
prazicuantel - carbamazepina	7	8,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7	8,1
omeprazol – fenitoina	4	4,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	4,7
prazicuantel - dexametasona	3	3,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	3,5
prazicuantel – fenitoina	3	3,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	3,5
propranolol – omeprazol	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	2,3	0	0,0	2	2,3
sucralfato – levofloxacino	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	2,3	0	0,0	2	2,3
warfarina - acido valproico	0	0,0	1	1,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2
warfarina – ceftriaxona	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	2,3	0	0,0	2	2,3
warfarina – ketoprofeno	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2	0	0,0	1	1,2
warfarina – ranitidina	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2	0	0,0	1	1,2
	22	25,5	30	34,9	3	3,5	27	31,5	4	4,6	86	100,0

En la siguiente tabla se aprecia que, de las interacciones, la asociación prazicuantel – carbamazepina tiene nivel de significancia 1 con 7 casos que hacen 8,1%; seguido de la asociación omeprazol-fenitoina significancia clínica 1 con 4 casos que hacen 4,7%

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

El presente estudio se identificaron las interacciones medicamentosas en prescripciones del Hospital Regional Ayacucho. Se determinó que 55,1 % fueron del sexo masculino y 44,9% del sexo femenino (figura 1), El grupo etario de mayor prevalencia fue 31 a 40 años (26,1%) seguido de 20 a 30 años (18,8%) (figura 2) este resultado es comparable con el estudio de Aredo J, (2017)²⁰, en el que caracterizaron interacciones medicamentosas potenciales coincidiendo en que el sexo masculino es el de mayor prevalencia, pero difiere respecto al grupo etáreo (75 a 90 años); es así que la edad no es un factor predominante al momento de presentarse las interacciones tal como se muestra en nuestro estudio.

Respecto a la metodología para la evaluación de las interacciones medicamentosas; se utilizó la base de datos Micromedex para tipificarlas y determinar su relevancia clínica asignándoles un valor de 1 al 5, cada uno con una interpretación diferente teniendo en cuenta el inicio de aparición, severidad y documentación. A través de esta metodología se obtuvieron el siguiente resultado: tabla 3 relevancia clínica 1 (25,5%), 2 (34,9%), 3 (3,5%), 4 (31,5%), 5 (4,6%). Se han encontrado en otros estudios como Talebi MM, *et al* (2018)⁷ donde utilizaron otra metodología para el análisis de las interacciones medicamentosas y su relevancia clínica a través de la base de datos Lexicomp donde asignan una clasificación de riesgo A equivalente a 5, B=4, C=3, D=2, X=1; obteniendo los siguientes resultados de clasificación de riesgo : C (54,2%) D (32,4%) y X (13,4%).

Asimismo, se evaluaron las interacciones medicamentosas según tiempo de aparición cuyo resultado fue: lento (43,0%), inespecífico (40,7%), rápido (16,3%) (tabla 4). Según severidad fue: moderado (51,2%), mayor (46,5%), menor (2,3%) (tabla 5) y, según calidad de documentación fue: posible (60,5%), establecido (36%) y sospecho (3,5%) (tabla 6). Estos resultados coinciden con el estudio de Khan MZ, *et al*, (2019)³, que también utilizaron la base de datos de Micromedex y clasificaron las interacciones en función a la severidad y documentación, teniendo los siguientes resultados: severidad mayor 41,33% y moderada 56,65%. Respecto a la calidad de documentación que sustenta la interacción la establecida correspondió a 36,81%, lo cual nos lleva a la necesidad de monitorear al paciente bajo estrecha vigilancia y, en algunos casos, ajuste de dosis, existiendo evidencias que respaldan.

En cuanto a porcentaje de las interacciones, según tipología, las farmacocinéticas son las de mayor proporción con 60,5%, las farmacodinámicas con 34,9%, este resultado es similar al estudio de Loj P, *et al* (2017)⁹, donde concluyeron que, según el mecanismo involucrado, las interacciones en su mayoría fueron de tipo farmacocinético.

También se muestran resultados relacionados al tipo de interacción vs relevancia clínica (tabla 8) donde expresan interacción farmacocinética con relevancia clínica 1 y las interacciones farmacodinámicas relevancia clínica 2, También la asociación prazicuantel-carbamazepina tuvieron relevancia clínica 1 (8,1%) por ser una interacción farmacocinética; luego está la asociación ciprofloxacino-hidrocortisona con valor 2 (4,7%), siendo una interacción farmacocinética; enalapril-furosemida con valor 2 (4,7%) es una interacción farmacodinámica y omeprazol-fenitoina con valor 1 (4,7%), por tener mecanismo desconocido. Otros estudios como Olano N, (2018)²¹ refiere que las interacciones que se dan en la biotransformación son las más importantes, desde el punto de vista clínico, debido a que estas se presentan por la inducción o inhibición de la biotransformación del fármaco. La inducción enzimática es gradual y requiere la síntesis de nueva enzima, y produce disminución en el nivel plasmático del fármaco que se biotransforma tal es el caso de la asociación prazicuantel-carbamazepina y la inhibición enzimática, por el contrario, tiene lugar de manera rápida y conlleva al incremento de la concentración plasmática del fármaco afectado siendo el caso de omeprazol y fenitoina.

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

- Las 69 prescripciones incluidas en el estudio presentaron 89 interacciones medicamentosas, teniendo mayor prevalencia en el sexo masculino (55,1%) y el grupo etáreo de 31 a 40 años (26,1%) con diagnóstico frecuente hemorragia digestiva alta y neurocisticercosis. La clasificación de las interacciones medicamentosas de acuerdo a su relevancia clínica resultó: valor 2 34,9%; según tiempo de inicio 43%, severidad moderada 51,2% y documentación que evidencia posible 60,5%.
- La asociación más frecuente que presentó interacción fue prazicuantel-carbamazepina (8,1%), omeprazol-fenitoina, hidrocortisona-ciprofloxacino y enalapril-furosemida (4,7%), por tanto, en el Hospital Regional Ayacucho se presentan interacciones medicamentosas con relevancia clínica como es el caso más preocupante de prazicuantel-carbamazepina.

CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Francisco J, Morales O, Estañ L, Interacciones medicamentosas. Nuevos aspectos. *Med clin*; 2006; 127(7):269-75. (citado oct 2019). Disponible en <https://scihub.tw/10.1157/13091269>
2. Gallo P, De Vincentis A, Pedone C, Nobili A, Tettamanti M, *et al.* Drug-drug interactions involving CYP3A4 and p-glycoprotein in hospitalized elderly patients. *Eur J Intern Med.* [Internet], 2019; 65: 51-7. (citado set 2019). Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31084979>
3. Khan M, Sridhar S, Gupta P. Assessment of potential drugdrug interactions in hospitalized cardiac patients of a secondary care hospital in the United Arab Emirates. *J Res Pharm Pract.* [Internet], 2019; 8(1): 20-4. (citado set 2019). Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30911559>
4. Veloso R, Figueredo T, Barroso S, Nascimento M, Reis A, Factors associated with drug interactions in elderly hospitalized in high complexity hospital. *Cien Saude Colet.* [Internet], 2019; 24(1):17-26. (citado set 2019). Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30698236>
5. Perlman A, Hochberg-Klein S, Choshen L, Dagan G, Hirsh-Racah B, Horwitz E, *et al.* Management strategies of the interaction between direct oral anticoagulant and drug-metabolizing enzyme inducers. *Journal of thrombosis and thrombolysis.* [Internet], 2019; 47: 590-95. (citado set 2019). Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30617727>
6. Kusu F, Ulu A, Inal A, Suntur B, Aydemir H, Gul S, *et al.* Potential drug-drug interactions with antimicrobials in hospitalized patients a multicenter point – prevalence study. *Med Sci Monit.* [Internet], 2018; 24: 4240-7. (citado set 2019). Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29924770>
7. Talebi M, Sefidani F, Riazi E, Eskandari R, Haghgoo R, Fahimi F. Medication interaction and physicians Medication Interaction and Physicians' Compliance assement throuhh medication reconciliation forms in a university affiliated hospital. *Iran J Pharm Res.* [Internet], 2018; 17: 159-67. (citado set 2019). Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29796041>.

8. Mousavi S, Ghanbari G, Potential drug-drug interactions among hospitalized patients in a developing country. *Caspian J Intern Med*. [Internet], 2017. 8(4): 282-88p. (citado set 2019). Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29201319>
9. Loj P, Olender A, Slezak W, Krzych J. Pharmacokinetic drug-drug interactions in the intensive care unit-single-centre experience and literature review. *Anaesthesiol Intensive Ther*. [Internet], 2017; 49(4): 259-67. (citado set 2019). Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29027654>
10. Amarilis P, Andrés N, José M. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. [Internet], *Med Clin (Barc)*, 2007; 129(1): 27-35. (citado set 2019). Disponible en <file:///D:/proyecto%20de%20tesis/interacciones/interaccion%20despues%20de%20amaralis.pdf>
11. Constantino Ch, Interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde”. Junio 2014- diciembre 2015. *Arch Venez de Farmacología y Terapéutica*. [internet], 2016;35(1): 1-6p. (citado set 2019). Disponible en <http://eds.b.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=7&sid=9ade1911-22d9-4b85-8f3b-85c74b78ced1%40pdc-v-sessmgr04>
12. Gómez D, López J, Salazar O, Amariles P, Seguimiento Farmacoterapéutico Hospitalario en paciente de edad Avanzada y polimedicación. *Ars Pharmaceutica*. [internet], 2018; 59:1-3p (citado set 2019). Disponible en <http://eds.b.ebscohost.com/eds/detail/detail?vid=10&sid=9ade1911-22d9-4b85-8f3b-85c74b78ced1%40pdc-v-sessmgr04&bdata=Jmxhbm9ZXMmc2l0ZT1lZHMtY2ZSZyZ9wZT1zaXRl#db=asn&AN=133064606>
13. Ceballos M, Granados J, Amariles P, Interacciones medicamentosas de antiinfecciosos que desencadenan enfermedad renal: Aproximación para establecer y valorar su relevancia clínica. *Medicas UIS*. [internet], 2017; 30(3): 101-09p (citado set 2019). Disponible en http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-03192017000300101&lng=en&tlng=en

14. Holguin H, Amarilesn P, Ospina W, Interacciones evolutivas como un posible mecanismo de interacción medicamentosa: una aproximación para el control de la resistencia bacteriana. [internet], 2017;34(4):307-13p. (citado oct 2019). Disponible en https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182017000400307&lng=en&tlng=en
15. Fernández M, Estudio observacional prospectivo sobre interacciones medicamentosas en pacientes oncohematológicos. [tesis Doctoral Medicina]. España: Universidad de Murcia; 2015. 64p. (citado oct 2019). Disponible en <https://digitum.um.es/digitum/bitstream/10201/43690/1/Tesis%20Doctoral%20-%20Estudio%20observacional%20prospectivo%20sobre%20interacciones%20medicamentosas%20en%20paciente.pdf>
16. Hernandez L, Marin K, Interacciones medicamentosas de los anticonvulsivantes de primera línea con antipsicóticos y/o antidepresivos. [internet], 2017; 26(2): 78-84p. (citado oct 2019). Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S012173721630111X?via%3Dihub>
17. Anchivilca J. Identificación de interacciones medicamentosas potenciales en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo abril-junio 2015. [tesis para optar el grado de Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad Nacional Mayor De San Marcos; 2015. 9-10p
18. Carreaño V, Gayo M, Perez F, *et al.* Interacciones farmacológicas en población polimedicada. Atencion primaria [internet], 2008; 40(11): 582-83. (citado oct 2019). Disponible en <https://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1157/13128576>
19. Vera P. Interacciones medicamentosas potenciales en prescripciones del servicio de medicina interna 3A del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – Essalud durante los meses de setiembre a noviembre del 2007. [tesis para optar el grado de Químico Farmacéutico]. Trujillo: Universidad Nacional Trujillo; 2008. 10p. (citado oct 2019). Disponible en <file:///D:/TALLER%20DE%20TESIS%20UNMSM/BUSQUEDA%20DE%20INFORMACION/Vera%20Velarde%20Patricia%20Mercedes%20IM%20trujillo.pdf>
20. Aredo J, Interacciones medicamentosas potenciales en el servicio de geriatría del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo octubre-noviembre 2017. [tesis para optar el grado de Químico Farmacéutico]. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo; 2019. 22p [internet] [citado oct 2019]. Disponible en

<http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/13029/Aredo%20Carmona%20Jane%20Thalia.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

21. Olano N, Interacciones medicamentosas en el área de ginecología del policlínico docente San Luis en el periodo enero-diciembre 2016. [tesis para optar el grado de Químico Farmacéutico]. Chimbote: Universidad San Pedro; 2018. 62p [internet] [citado oct 2019]. Disponible en http://repositorio.usanpedro.edu.pe/bitstream/handle/USANPEDRO/9267/Tesis_59649.pdf?sequence=1&isAllowed=y